Neue Untersuchungen

über die

Quantitative Aufnahme

organischer Nitrokörper durch die Haut.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Ludwig Müller

approb. Arzt

aus

Wertheim a. M.

WÜRZBURG.

Buchdruckerei Franz Staudenraus, vorm. Fleischmann.

1906.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:

Herr Professor Dr. K. B. Lehmann.

Meiner lieben Mutter

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507204_0163

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann haben einige seiner Schüler Untersuchungen auf dem Gebiet der Hautresorption gemacht.

So zeigte Craemer (1), dass Katzen rasch zugrundegehen, wenn man sie in Tücher einwickelt, die mit Anilin getränkt sind, und Zieger (2) hat die Resorption von Nitrobenzol und Nitrotoluol durch die Haut bewiesen, sowie von Dinitrobenzol und Dinitrotoluol, was ganz besonders interessant ist, da die beiden letzten Substanzen feste Stoffe sind.

Ein weiterer Schüler von Herrn Prof. Lehmann, Herr H. Kuhls (3) machte Studien über die Resorptionsfähigkeit von Paranitrochlorbenzol und Tropföl, welch letzteres ein Gemisch von Paranitrochlorbenzol und Orthonitrochlorbenzol ist. Er sollte versuchen, einen Schritt weiterzugehen und die quantitative Aufnahme zu studieren. Auf Rat von Herrn Professor Lehmann schlug er folgenden Weg ein: Er umhüllte Tiere mit Tüchern, die eine gewogene Menge Gift enthielten und bestimmte nach dem Tode des Tieres die Giftmenge, die er aus dem Fell und der Umhüllung wiedererhielt, indem er annahm, dass die noch in der Haut sitzende Giftmenge nicht zum Tod beitrug, also noch nicht wirklich resorbiert war. Durch die Diffe-

renz von angewendeter Giftmenge und der nicht resorbierten Menge suchte er die resorbierte Menge zu erhalten, niemals aber gelang es ihm befriedigend im Kadaver befindliches Gift einwandfrei aufzufinden.

Als ich mich an Herrn Professor Lehmann mit der Bitte um ein Thema wendete und ihm mitteilte, dass ich ein Jahr lang physikalisch gearbeitet habe, schlug er mir vor, die Arbeit von Kuhls von neuem aufzunehmen und möglichst genauere Resultate zu erzielen. Nach den Methoden, welche Herr Professor Lehmann Herrn Kuhls angegeben hatte, arbeitete auch ich, nur wurden sie passend modifiziert und sehr exakt ausgeführt.

Für das flüssige Tropföl gestaltete sich der Versuch so: Ich chloroformierte eine Katze und band sie auf ein Brett. Unter den Leib legte ich ein breites Stück Mull und Stanniol, das weit über das Mullstück hervorragte, so dass das Stanniol die äusserste Schicht bildete. Nun goss ich Tropföl so auf den Rücken der Katze, dass es möglichst gleichmässig sich nach links und rechts verteilte. Alsdann schlug ich Mullstück und Stanniol über dem Rücken zusammen und wickelte über das Ganze eine Mullbinde. Dann setzte ich die Katze in einen engen Holzkasten, aus dem nur der Kopf und der Hals hervorsah, nagelte vorsichtig den Deckel auf und umschnürte noch das Kistchen. Letzteres war sehr notwendig, da die Tiere — ich verwendete nur Katzen — sehr schwere Befreiungsversuche machten. In dieser erzwungenen Ruhe verblieb die Katze bis zum Tod. Stets legte ich auf den Boden des Kistchens ein Stück weisses Papier, um mich zu überzeugen, dass Substanz nicht verloren gegangen war. Zog ich das Gewicht des

Becherglases und des Tropfölrestes vom Gewicht des Becherglases mit dem Tropföl ab, so wusste ich, welche Menge der Katze wirklich appliziert war.

Für die festen Gifte war es schwieriger eine gute Methode zu ersinnen, weil sehr leicht Giftkörnchen verloren gehen können. Ich versuchte deshalb durch absolute Ruhigstellung der Katze im Gypsverband dem vorzubeugen.

Tierversuch I.

Eine chloroformierte Katze wurde am Rücken rasiert und dann auf zwei parallel gespannte Drähte gelegt. Um Rumpf und Extremitäten legte ich Gypsbinden und schnitt am eben erhärtenden Gypsverband ein Fenster aus am Ort und etwa in der Grösse des rasierten Platzes am Rücken. Die so freigelegte Stelle rieb ich ordentlich mit Äther sauber und applizierte 1,992 g Paranitrochlorbenzol, welches mittels Filtrierpapier und Kollodium befestigt wurde. Nach 24 Stunden zeigte sich noch keine Vergiftungserscheinung, sodass der Versuch abgebrochen wurde. Auf diese Art wäre wohl für Ruhigstellung ausgezeichnet gesorgt gewesen, allein die resorbierende Oberfläche ist zu klein.

Darauf versuchte ich auf Rat von Herrn Prof. Lehmann die festen Giftstoffe auf Pflaster zu applizieren. Ich verwendete hierzu Kautschukheftpflaster, auf welches eine bestimmte Menge Gift gleichmässig so verteilt wurde, dass überall ein ca. $1^1/_2$ cm breiter Rand freiblieb; das Gift klebt gut an dem Pflaster und auch die Körnchen, die sich durch die Atmungsbewegung oder Befreiungsversuche verschoben, fanden am freien Rand neuen Halt.

Ein Versuch mit dieser Pflastermethode gestaltete sich folgendermassen:

Die Katze wurde in Ghloroformnarkose auf ein Brett gebunden und am Rücken und den Seiten rasiert. Alsdann wurde das Seifenwasser mit Äther gründlich beseitigt und die kleinen Schrammen, die beim Rasieren einer Katze schwer vermeidlich sind, verschloss ich mit Stückchen Kauschukheftpflaster, sodass die Stellen gegen das Gift geschützt waren. Nun wurde das präparierte Pflaster unter dem Leib durchgezogen und über dem Rücken zusammengeschlagen. Zur Vorsicht legte ich an beiden Seiten des Pflasters noch je einen Pflasterstreifen um und wickelte um das Ganze eine Mullbinde. Niemals war etwas vom Gift bei dieser Manipulation verloren gegangen, wie mich die Unterlage überzeugte. Dann wurden die Katzen in einen Kasten gebracht, wie bei der ersten Methode und sich selbst überlassen.

Bevor wir zu den Tierversuchen übergehen konnten, mussten noch einige Ermittelungen darüber gemacht werden, inwieweit die Gifte aus Lösungen durch unsere Methoden wiedergewonnen werden können und wo Fehlerquellen liegen. Die angewendeten Stoffe hatten alle einen kräftigen Geruch und es zeigte sich, dass sie an offener Luft bedeutend an Gewicht verlieren und dass sie, wovon schon Kuhls Gebrauch gemacht hatte, im strömenden Wasserdampf leicht in gekühlte Vorlagen übergingen.

Die Untersuchung über die Gewichtsabnahme an der Luft ergab ziemlich traurige Resultate, sodass ich veranlasst wurde, alle Manipulationen möglichst rasch zu vollenden. Ich muss nur bekennen, dass es mir wünschenswert erschien, bei der Verdampfung des

Äthers aus Ätherextrakten die letzten Tropfen Äther an der Luft verdampfen zu lassen, da andernfalls eine unnötige Erwärmung der Giftsubstanz nicht zu vermeiden war.

Um nun das Verhalten der Substanzen an der Luft zahlenmässig zu studieren, stellte ich folgende Versuche an:

Nach je 48 Stunden Stehens an der Luft bei Zimmertemperatur ging das Gewicht von 2,294 g Paranitrochlorbenzol wie folgt zurück:

2,294 — 2,164 — 1,960 — 1,808
entsprechend 0,130 0,204 0,152 Verlust.

Der ebenso mit Tropföl durchgeführte Versuch ergab folgende Zahlen:

3,358 — 3,243 — 3,119 — 2,987.

Es ergibt sich daraus ein entsprechender Verlust von:

0,115 0,124 0,132.

Vielleicht könnten diese schweren Verluste auf Wasserverdampfung beruhen; aber die Gifte hielten sich im Schwefelsäureexsikkator sehr gut auf ihrem Gewicht. So ergab sich für Paranitrochlorbenzol im Exsikkator nach jeweils 48 Stunden folgende Gewichtsabnahme:

2,020 — 2,004 — 1,992

Die entsprechenden Verluste betrugen also:

0,016 0,012.

Auf dieselbe Weise ergab sich für Tropföl

2,024 — 2,018 — 2,016 — 2,009.

Also die entsprechenden Verluste:

0,006 0,002 0,007.

Wir sehen also, dass die Gewichtsabnahme an der Luft etwa 10 mal so gross ist als die im Exsikkator, und damit ist der Beweis erbracht, dass es sich um wirklichen Substanzverlust handelt. An der Luft kann eben die Substanz frei verdampfen, während das im geschlossenen Exsikkator nicht möglich ist, ja sogar unterdrückt wird, da mit zunehmendem spezifischem Dampfdruck die Verdampfung geringer wird. Dass immer wieder auch im Exsikkator Verluste entstehen, rührt davon her, dass man die Substanzen zwecks Wägung herausnehmen muss. Erwähnenswert ist besonders die aus obenstehenden Zahlen festgestellte Gewichtsabnahme des festen krystallinischen Paranitrochlorbenzols gegenüber dem flüssigen Tropföl.

Die angewendeten Gifte hatten also die Fähigkeit im strömenden Wasserdampf überzugehen. Dazu gesellt sich noch die Annehmlichkeit, dass sie in Äther sehr leicht, in Wasser dagegen sehr schwer löslich sind. Diese Eigenschaften erlauben uns, auf einfachem physikalischem Wege die Substanzen wiederzugewinnen. Diese Manipulation kann natürlich nur mit Verlusten geschehen und die nächsten Untersuchungen sollen über die Grösse des Verlustes zahlenmässig Aufklärung bringen.

Ich wog 16 Stunden lang getrocknetes Paranitrochlorbenzol ab und stellte ein Gewicht von 4,985 g fest. Diese 4,985 g wurden mit 500 ccm Aquae dest. in einen Kolben B gebracht, durch den Dampf aus einem kupfernen Kessel A geleitet werden konnte. Auch das Gefäss B wurde bis zum Kochen des Wassers erhitzt und die entweichenden Dämpfe durch einen langen Kühler geleitet und in Vorlagen als konden-

sierte Flüssigkeit gefunden. In der ersten Vorlage fand ich jedesmal sehr viel Gift wieder, in der zweiten Vorlage wenig und in der dritten Vorlage kein Gift mehr.

Durch Abfiltrieren erhielt ich wieder 4,774 g durch doppelte Ätherextraktion aus dem abfiltrierten Vorlagewasser und durch Ätherverjagung erhielt ich noch 0,178 g.

Ich hatte also 4,952 g wiedergewonnen, während 4,985 g angewendet waren. Es ergiebt sich also ein Verlust von 4,985 — 4,952 = 0,033 g.

Das Paranitrochlorbenzol lässt sich also recht genau wiederfinden.

Paranitrochlorbenzol wog, 48 Stunden lang getrocknet, 1,478 g. Ich fand als Filterrückstand aus den Vorlagen wieder 0,427

Durch Ätherextraktion (besonders auch im Kühler sassen grosse Mengen) erhielt ich 1,017

Ich habe also wiedergewonnen 1,446

Es waren angewendet worden 1,478

Es ergibt sich also ein Verlust von 0,032

Dies Ergebnis stimmt also mit dem früheren sehr gut überein.

Dieselben Untersuchungen machte ich nun auch mit Tropföl.

Tropföl wog, 16 Stunden lang getrocknet 4,819 g.

Durch doppelte Ätherextraktion ergab sich wieder 4,842

Also merkwürdigerweise ein plus von 0,023

Woher das plus stammt, ist mir nicht erklärlich.

Tropföl wog, 48 Stunden lang getrocknet 5,026 g.
Durch doppelte Ätherextraktion erhielt ich wieder 5,022
Es war also mehr verloren gegangen 0,004
Das Tropföl lässt sich also sehr genau wiederfinden.

Wollen wir nun diese Art der Wiedergewinnung des Gifts auch auf den vergifteten Tierkadaver anwenden und zugleich feststellen, wieviel Gift nicht resorbiert ist und wieviel resorbiert ist, so müssen wir einmal den Verband und das Fell destillieren und dann für sich den Kadaver ohne Fell. Im letzteren Destillat müsste dann eigentlich das resorbierte Gift sein, im ersteren Destillat aber das nicht resorbierte Gift. Nun haben wir bei den früheren Versuchen wohl nur Verluste gehabt, hatten aber auch nur die reine Substanz der Destillation unterworfen. Bei den Tierversuchen könnte leicht ein plus entstehen, wenn einmal aus dem Verband, besonders dem emplastrum adhaesioum und das anderemal aus dem Kadaver Substanz überdestilliert und sich aus dem Destillat nicht trennen lässt.

Ich unterwarf also zunächst ein ca. 12 : 25 cm grosses Stück des Pflasters, wie ich es regelmässig verwendete, der Destillation und erhielt aus dem Ätherrückstand eine etwas ölige Substanz, die weder durch Lufttrocknung noch durch strenge Exsikkatortrocknung zu vertreiben war. Ihr Gewicht betrug 0,035 g, die also entsprechend in Abzug zu bringen sind.

Um zu sehen, ob und wieviel Substanz aus einem Tierkadaver überdestilliert, destillierte ich ein sehr grosses Meerschweinchen. Aus dem Ätherextrakt bleibt

eine etwas gelbrote ölige Flüssigkeit zurück, die nicht durch Trocknung zu beseitigen ist. Sie wiegt 0,020 g und mag für eine Katze wohl 0,050 g betragen. Durch diesen Rückstand haben speziell die Tropfölversuche zu leiden, das ähnlich aussieht, aber immerhin einen bestimmten Geruch hat, während das Paranitrochlorbenzol wohl davon unterschieden werden kann.

Wir haben also als Korrektur anzubringen:

1. Am Rückstand von der Fell- und Verbanddestillation ein minus von 0,035 g.
2. Am Rückstand von der Kadaverdestillation ein minus von 0,050 g.
3. Vom Verlust sind pro Stunde Luftstehens 0,003 g abzuziehen für Paranitrochlorbenzol und 0,0026 für Tropföl, und pro Exsikkatorstunde 0,0003, resp. 0,0003.

Wieweit die Giftstoffe im tierischen Organismus zersetzt werden, kann hier nicht untersucht werden, ebensowenig wieviel eventuell durch Exspiration verloren geht; der Harn und der Kot wurde, soweit erhältlich, ebenfalls der Destillation unterworfen.

Nachdem wir nun durch diese Vorversuche die Möglichkeit der Wiedergewinnung und die Ursache und Grösse von Verlusten, durch die Methode bedingt, geklärt haben, will ich mit den eigentlichen Tierversuchen beginnen. Merkwürdiger Weise blieben die beiden ersten mit Gift behandelten Tiere am Leben. Das erste war jenes, an welchem ich die Gypsverbandmethode versucht hatte, das zweite Tier war

Tierversuch II

eine Katze von 1820 g Gewicht. Sie bekam am Rücken eine etwa 2 cm breite, 12 cm lange Stelle rasiert,

welche dem Pflaster nur als Haftstelle diente und mit dem Gift nicht in Berührung kam. Die verwendeten 2,001 g Paranitrochlorbenzol lagen also nicht direkt auf der Haut, sondern waren durch einen überaus dichten Winterpelz davon abgehalten. Die Katze war so 45 Stunden im Kasten gesessen, ohne dass irgend eine Vergiftungserscheinung sich eingestellt hätte.

Tierversuch III.

Eine 2170 g schwere Katze wird ohne Narkose mit 5,154 g Tropföl auf dem Rücken begossen und der Verband wie oben beschrieben angelegt. Die Katze war ein sehr ruhiges Tier, das sich willig auf ein Brett schnallen liess; nachdem der Verband exakt umgelegt war, wurde die Katze in den Kasten gesetzt und derselbe vorsichtig zugenagelt. Die Giftapplikation erfolgte um $^1/_2$10 Uhr. Die Atmung betrug 40. Nach einer halben Stunde macht die Katze vorübergehende Befreiungsversuche und nach $1^1/_2$ Stunden beginnen die Pupillen gross zu werden ohne jedoch weniger zu reagieren. Die bis dahin ruhige Katze fängt an unruhig zu werden und macht krampfhafte Befreiungsversuche. Es treten Dyspnoëanfälle auf, während welcher die gesteigerte Atmungstätigkeit die Frequenz 160 erreicht, während sie zwischen den Anfällen 80—100 beträgt. Um 12 Uhr beträgt der Puls 140 und es tritt Bewusstlosigkeit ein. Die Cornea ist vollkommen anästetisch, die Atmung zeigt die modifizierte Cheyne-Stokes'sche Form. Von $^3/_4$1 Uhr ab wird die Atmung immer oberflächlicher, um kurz vor dem Tode nur noch ruckweise 4—5 mal pro Minute sich zu äussern. Tod um 1 Uhr, also $3^1/_2$ Stunden nach Beginn der Vergiftung.

Sektion: Das venöse System ist prall mit Blut gefüllt; keinerlei Ergüsse oder Adhäsionen. Leber sehr dunkel, Gallenblase stark gefüllt. Darm und Milz normal. Der Magen ist mit ziemlich klarer, grünlicher Flüssigkeit gefüllt. Nieren und Herz normal. Die Lungen sind blassrot. Das Blut ist von brauner Farbe. Zunge blau.

Ich zog das Fell für sich ab und destillierte es mit dem Verband im strömenden Wasserdampf. Es befand sich also im Kolben B. Aus dem Destillat fällt das Gift tropfförmig aus in Menge von 1,862 g. Durch doppelte Äterextraktion erhielt ich weitere 2,980 g. Im Fell und Verband waren also zusammen 4,842 g. Aus dem getrennt destillierten Kadaver erhielt ich durch doppelten Äterauszug wieder 0,132 g. Von diesen sind abzuziehen 50 mg als vom Tierkörper stammende Verunreinigungen; also sind vom Tier sicher resorbiert 0,082 g, während sich ein Verlust von 5,154 — (4,842 + 0,082) = 0,230 g ergibt. Das Gift war aber an der Luft gestanden und im Exsiccator wieder getrocknet worden. Von den 230 mg Verlust sind zu erklären durch ca. 7 Stunden langes Stehen an der Luft $7 \times 0{,}0026 = 0{,}0182$ und für 24 Stunden lange Exsiccatortrocknung $24 \times 0{,}0003 = 0{,}0072$. Es sind also von den 0,230 g noch 0,025 abzuziehen. Es sind also 0,205 g nicht erklärter Verlust.

Tierversuch IV.

Eine Katze von 1460 g Gewicht erhält um $^1/_2$ 11 Uhr 1,946 g Tropföl aufgegossen, wird wie oben eingewickelt und in den Kasten gesetzt, alles in tiefer Chloroformnarkose. Atmung 28 nach Wiedererwachen. Seit $^1/_2$ 12 Uhr zeigt die Katze grosse Unruhe und

fängt an zu fauchen. Um 1 Uhr tritt Bewusstlosigkeit ein, die Pupillen sind gross und reagieren nicht mehr. Modifiziertes Cheyne-Stokes'sches Atmen. Tot um $^3/_4$ 2 Uhr, ca. $3^1/_2$ Stunden nach Beginn der Vergiftung.

Die Sektion ergab nichts Pathologisches ausser der braunen Blutfarbe und blauen Zunge.

Das Fell wird mit dem Verband destilliert und der doppelte Äterextrakt ergiebt 1,766 g Tropföl. Aus dem Kadaver erhält man ebenso 0,114 g wieder. Von letzterer Zahl sind wieder 50 mg als Verunreinigung abzuziehen, sodass von der Katze 0,064 g sicher resorbiert sind.

Wir haben also von den angewendeten 1,946 g wiedergefunden 1,830 g. Es ergibt sich also ein Verlust von 0,116 g. Von diesem Verlust kommen $6^1/_2 \times 0{,}0026 = 0{,}017$ g auf Verdampfung an der Luft und $24 \times 0{,}0003 = 0{,}0072$ auf Verluste im Exsiccator. Aufgeklärt sind also $0{,}017 + 0{,}007 = 0{,}024$ g vom Verlust. Unaufgeklärt also $0{,}116 - 0{,}024 = 0{,}092$ g.

Tierversuch V.

Eine 2770 g schwere Katze erhält um 10 Uhr Morgens 2,046 g Tropföl nach angegebener Methode in Chloroformnarkose. Gleich nach Erwachen aus der Narkose tritt starke Salivation ein. Atmung 40.

Um 3 Uhr tritt tiefe Atmung von der Frequenz 24 ein. Grosse Unruhe. Seit 5 Uhr ist die Katze ruhig und scheint um 7 Uhr somnolent zu sein. Atmung etwas schnarchend. Am andern Morgen wird die Katze tot aufgefunden. Ich glaube, dass der Tod ungefähr um 10 Uhr eingetreten ist.

Sektion: Äusserst fette Katze sowohl subkutan wie im Mesenterium. Die Milz liegt zwischen den Därmen in Fett eingebettet. Magen aufgetrieben und gefüllt. Gallenblase schwach gefüllt. In den Herzohren Speckgerinsel. Lunge emphysematös. Zunge blau. Sonst ohne pathologischen Befund.

Aus Fell und Verband werden wiedergefunden 1,745 g. Aus dem Kadaver 0,113 g Tropföl. Von letzterer Zahl sind als Verunreinigung abzuziehen 50 mg, also sind sicher resorbiert 0,113 — 0,050 = 0,063 g. Wir haben somit 1,745 + 0,063 g = 1,808 g Tropföl wiedergefunden, es ergibt sich also ein Verlust von 2,046 — 1,808 = 0,238 g. Von diesen entfallen auf Stehen an der Luft während 12 Stunden 12 × 0,0026 = 0,031 g und auf Exsiccatortrocknung 24 × 0,0003 = 0,0072 g. Aufgeklärt sind also Verluste von 0,031 + 0,007 = 0,038 g. Unaufgeklärt sind also 0,238 – 0,038 = 0,200 g.

Versuche mit Paranitrochlorbenzol.

Tierversuch VI.

Eine Katze von 1325 g Gewicht erhält um $^1/_2$ 11 Uhr 2,063 g Paranitrochlorbenzol auf den rasierten Rücken und die rasierten Seiten mittels der Pflastermethode in Chloroformnarkose. Gleich nach der Narkose tritt Salivation ein, doch frisst das Tier bereits nach einer Stunde wieder Fleisch. Atmung 32.

Um 3 Uhr ist das Tier noch vollkommen munter. Seit $^3/_4$ 6 Uhr ist das Tier unruhig und zeigt unregelmässige Atmung von 40–60 Frequenz. Die Katze wird am andern Morgen tot aufgefunden und wird etwa um 10 Uhr gestorben sein.

Die Sektion ergab nichts Pathologisches ausser der braunen Blutfarbe und blauer Zunge.

Aus Fell und Verband werden wiedergewonnen 1,868 g. Beim Abdestillieren des Kadaverextraktes blieb ein Tropfen roter Mutterlauge zurück, der bei Verdunstung an der Luft und Trocknung im Exsiccator viele sehr schöne Kristalle in Nadeln zum teil sternförmig angeordnet, ausfallen liess. Es betrug das Gewicht des Kadaverrückstandes 0,072 g so gut wie nicht verunreinigten Giftes. Eine Verunreinigung war nur an einigen Stellen zu konstatieren an der Rotfärbung einzelner Kristallgruppen. Wir ziehen 15 mg dafür ab. Also resorbiert sind 0,057 g. Wiedergefunden sind im Ganzen 1,868 + 0,057 = 1,925 g. Es ergibt sich also ein Verlust von 2,063 — 1,925 = 0,138 g. Davon fallen 14,5 × 0,003 g = 0,043 g auf Verlust durch Luftstehen und 24 × 0,0003 = 0,0072 g auf Verlust im Exsiccator. Vom Verlust sind also 0,043 + 0,007 = 0,050 g aufgeklärt, sodass nur 0,138 — 0,050 = 0,088 g unaufgeklärter Verlust sind.

Tierversuch VII.

Ein Kater von 3080 g Gewicht erhält um $^1/_4$11 Uhr auf dem rasierten Rücken und die Seiten 1,994 g Paranitrochlorbenzol. Pflastermethode in Chloroformnarkose. Atmung 32. Den Tag über war nichts Besonderes an dem im Kasten sitzenden Tier zu sehen, doch wurde das Tier am andern Morgen tot aufgefunden. Der Tod mag um 1 Uhr eingetreten sein.

Sektion: Zunge blau; aus Nase und Mund fliesst weissliche Flüssigkeit, die sich auch im Magen vorfindet und wohl Milch war. Zunge blau. Da das Tier sehr fett ist, so gelingt es, 272 g Fettgewebe zu

isolieren. Ebenso wird das braune Blut so gut als möglich gesammelt. Im rechten untern Lungenlappen Hypostase. Sonst nichts Pathologisches.

Aus Fell und Verband erhielt ich wieder 1,636 g. Aus dem Blut wurde keine Spur Gift isoliert. Aus dem Fettgewebe wurden herrliche bis zu 3 cm lange Kristalle in Nadelform gewonnen im Gewicht von 0,060 g. Da eigentlich nur äusserst wenig Verunreinigung zu bemerken war, ziehen wir 10 mg ab, also im Fettgewebe fanden sich 0,050 g Paranitrochlorbenzol vor.

Aus dem nun noch übrigen Kadaver erhielt ich 0,111 g Gift mit etwa 50 mg Mutterlauge wieder. Wir haben also wiedergefunden 1,636 + 0,050 + 0,061 g = 1,747 g, während 1,994 g angewendet waren. Es ergibt sich also ein Verlust von 1,994 — 1,747 = 0,247 g. Von diesen können durch Verdampfen an der Luft erklärt werden 13,75 × 0,003 = 0,041 g und durch Verlust im Exsiccator 24 × 0,0003 = 0,0072 g, zusammen 0,048 g. Unaufgeklärter Verlust bleiben also 0,247 — 0,048 g = 0,199 g.

Tierversuch VIII.

Eine Katze von 1810 g Gewicht erhält um $^3/_4$ 5 Uhr 1,999 g Paranitrochlorbenzol in Chloroformnarkose mittels Pflastermethode auf rasiertem Rücken und Seiten. Die Katze wird am andern Morgen tot aufgefunden und mag um 12 Uhr gestorben sein.

Sektion: Sehr dünne Haut. In der rechten Lunge sind fünf und in der Leber ein Infarkt. Die linke Lunge ist blutleer. Gallenblase gefüllt. Blut braun. Fast kein Fett. Sonst nichts Bemerkenswertes als noch blaue Zunge.

Die Giftgewinnung ergab aus Fell und Verband 1,726 g. Aus 35 g Gehirn und Rückenmarksubstanz nichts. Aus dem Darm von 100 g Gewicht mit Mesenterialfett ergab sich 0,060 g allerdings durch ca. 35 mg verunreinigt, also 0,025 g Paranitrochlorbenzol. Aus dem übrigen Kadaver ergab sich 0,042 g kristallisiertes Gift mit Spuren Verunreinigung. Wir ziehen dafür 10 mg ab, also waren 0,032 g im übrigen Kadaver.

Wiedergefunden sind also 1,726 + 0,025 + 0,032 g = 1,783 g. Da 1,999 g angewendet waren, so ergibt sich ein Verlust von 0,216 g. Davon entfallen auf Luftstehen 7,25 × 0,003 = 0,02175 g und auf Exsiccatortrocknung 24 × 0,0003 = 0,0072 g. Somit sind 0,022 + 0,007 = 0,029 g aufgeklärter und 0,216 — 0,029 = 0,187 g unaufgeklärter Verlust.

Tierversuch IX.

Eine 1580 g schwere Katze erhält in Chloroformnarkose auf den rasierten Rücken und die Seiten 2,092 g Paranitrochlorbenzol mittelst Pflastermethode Abends um 5 Uhr. Atmung 40. Um $^3/_4$7 Uhr wenig Salivation. Tot um 8 Uhr des andern Morgens unter Blutung aus Nase und Mund.

Sektion: Fette Katze, Magen vollkommen mit Nährstoffen gefüllt. Die Leber ist sehr blutreich und die Gallenblase ist gut gefüllt. Blut braun. Im rechten untern Lungenlappen ist ein grosser Infarkt. In der Luftröhre ist wenig Blut. Die linke Lunge ist blass. Da im Nasenrachenraum keine Ursache der Blutung gefunden wird, so stammt sie wahrscheinlich aus der rechten Lunge. Zunge blau.

Aus Haut und Verband erhielt ich wieder 1,884 g. Aus dem Kadaver erhielt ich wieder 0,157 g, wovon

0,050 g für Verunreinigung abzuziehen ist. Das Tier hat also resorbiert 0,107 g.

Man hatte 2,092 — 1,991 = 0,101 Verlust. Davon kommen auf Luftstehenlassen 16 × 0,003 = 0,048 g und 24 × 0,0003 = 0,0072 g auf Verlust im Exsiccator, sodass 0,107 g sicher von der Katze resorbiert sind, während vom Verlust 0,048 + 0,007 = 0,055 g erklärt und 0,101 — 0,055 = 0,046 g unerklärt sind.

Tierversuch X.

Zum Schluss meiner Experimente habe ich auch mit Dinitrobenzol einen Tierversuch gemacht.

Eine 1400 g schwere Katze erhält um $^1/_2$ 11 Uhr 1,048 g Dinitrobenzol auf den rasierten Rücken und die Seiten in Chloroformnarkose nach der Pflastermethode. Atmung 32. Um 12 Uhr Salivation. Um $1^1/_4$ Uhr trat der Tod ein.

Sektion: Haut sehr dünn. Zunge blau. Leber auffallend blass. Gallenblase und Magen stark gefüllt. Sonst nichts Bemerkenswertes.

Bei der Wiedergewinnung ergibt sich aus Fell und Verband 0,812 g.

Aus dem Kadaver 0,041, aus Kristallen mit ganz wenig Verunreinigung bestehend.

Ich habe von 1,048 g Dinitrobenzol also 0,853 g wiedergefunden; es entstand also ein Verlust von 0,195 g. Die Substanz wird sich also wohl auch zu den Versuchen eignen.

Ich will nun die Versuche mit Tropföl in einer Tabelle zusammenfassen. (Korrigierte Zahlen.)

1	2	3	4*)	5	6
Gewicht der Katze	Applizierte Giftmenge	Aus Fell u. Verband gewonnen	Aus dem übrigen Kadaver gewonnen	Unaufgeklärter Verlust	Stab 4 und Stab 5
1460	1,946	1,766	0,064	0,092	0,156
2170	5,154	4,842	0,082	0,205	0,287
2770	2,046	1,745	0,063	0,200	0,263

Da ich eine weitere Möglichkeit die Verluste zu erklären nicht sehe, so nehme ich an, dass der nicht wiedergefundene Giftteil mit dem im Kadaver wiedergefundenen die tötliche Giftwirkung hervorbrachte. (Stab 4 und Stab 5 ist Stab 6.)

Dividieren wir nun mit dem Mittel von Stab 1 in Stab 6, so erhalten wir, wenn wir noch das Tiergewicht aus Gramm in Kilogramm umwandeln, die Zahl

$$0{,}110$$

in Gramm, welche nötig ist, um ein Kilogramm Tier zu töten.

Ordnen wir auch die Zahlen für Paranitrochlorbenzol in einer Tabelle (korrigierte Zahlen) so finden wir:

1	2	3**)	4***)	5	6
Gewicht der Katze	Applizierte Giftmenge	Aus Fell u. Verband gewonnen	Aus dem übrigen Kadaver gewonnen	Unaufgeklärter Verlust	Stab 4 u. Stab 5.
1325	2,063	1,833	0,057	0,123	0,180
1580	2,092	1,849	0,107	0,081	0,188
1810	1,999	1,691	0,057	0,222	0,279
3080	1,994	1,601	0,111	0,234	0,345

*) Bei dem Stab 4 ist bereits 0,050 g in Abzug gebracht für Verunreinigung durch tierische Stoffe.

**) Von den Zahlen im Stab 3 sind bereits 35 mg abgezogen für Verunreinigung durch das Pflaster.

***) Bei den Zahlen im Stab 4 sind bereits Abzüge für Verunreinigungen durch das Tier gemacht.

Ich halte die Versuche mit Paranitrochlorbenzol für wertvoller als jene mit Tropföl, weil Tropföl sich mit den überdestillierenden Verunreinigungen mischt und der Grad der Verunreinigung nicht zu schätzen ist. Das Paranitrochlorbenzol dagegen kristallisiert in sehr schönen Nadeln aus und führt nicht leicht zur Täuschung. Deshalb habe ich mich darauf beschränkt, bei einigen Versuchen mit Paranitrochlorbenzol danach zu forschen, wo sich das Gift im Tierkörper befindet (Versuch VII und VIII). Merkwürdigerweise fand ich nicht eine Spur Gift im Blut, muss aber hinzufügen, dass ich nicht viel Blut aufgefangen hatte. Ebensowenig gelang es mir im Nervensystem (ich hatte Gehirn und Rückenmark isoliert) etwas Gift zu finden. Dagegen fand ich im Fett ganz bedeutende Mengen Giftes, etwa 50 % des gesamten aus dem Tierkadaver isolierten Giftes. Wenn man nun bedenkt, dass die Auspräparierung des Fettgewebes überhaupt nicht vollkommen gelingen kann, so kann ich wohl behaupten, dass das Fettgewebe den grössten Teil des Giftes enthält, was bei der grossen Fettlöslichkeit des Giftes zu erwarten war. Eigentlich hätte ich also auch im Gehirn und Rückenmark Gift finden müssen und es wäre voreilig zu behaupten, es sei gewiss kein Gift darin.

Eine andere interessante Frage ist, wieviel Gift notwendig ist, um ein Tier zu töten. Ich berechnete dazu die Giftmenge, die pro Kilogramm Tier notwendig ist, indem ich das Mittel aus Stab 1 in das Mittel aus Stab 6 dividiere und mit 1000 multipliziere. So erhalte ich

0,127

als dasjenige Giftgewicht in Gramm, welches notwendig ist, um 1 Kilogramm Tier zu töten.

Ich hatte bisher stets rund 2 Gramm Paranitrochlorbenzol verwendet und sowohl der nicht resorbierte Giftteil wie das ausgerechnete notwendige letale Giftminimum sagen, dass man auch mit bedeutend weniger Gift eine Katze töten kann.

Tierversuch XI.

Zu dem Zweck machte ich einen Probeversuch. Einer Katze von 1872 g Gewicht müsste ich $1{,}872 \times 0{,}127 = 0{,}237$ g Paranitrochlorbenzol applizieren. Ich gab ihr 0,604 g, also etwa dreimal soviel als notwendig. Die Vergiftung begann um $^1/_4$ 5 Uhr. Am andern Morgen wurde das Tier tot aufgefunden. Wahrscheinlich wird man sich mit dem gleichen Erfolg noch mehr dem Minimum nähern können.

Wenn ich zum Schluss frage, inwieweit es gelungen ist, über die Ergebnisse von Kuhls hinauszukommen, so darf ich wohl einen erfreulichen Fortschritt konstatieren. Nicht nur habe ich im Tierkörper bei kutaner Applikation erhebliche und unzweifelhaft durch Kristallisation charakterisierte Giftmengen gefunden, sondern ich habe auch durch Verfeinerung der Methodik die unerklärlichen Verluste und damit auch die Dosis letalis minima kleiner gefunden als Kuhls.

Absoluten Wert möchte ich vorläufig auch meinen Zahlen nicht beilegen; sie sind bei aller Sorgfalt doch noch mit vielen Korrekturen behaftet, die immer etwas willkürlich bleiben. Indessen bin ich doch dem Ziel der Arbeit sehr nahe gekommen.

Herr Professor Lehmann hofft durch chemische Untersuchung der gewonnenen Destillatausschütte-

lungen die Frage weiter fördern zu können. Dann erst wird sich entscheiden lassen, ob die aus Gehirn und Blut gewonnenen Substanzen nicht doch etwas Gift enthalten. Bei weiteren Versuchen empfehle ich das Paranitrochlorbenzol in Alkohol oder Äther gelöst anzuwenden, da dann Rasieren und die Verunreinigung der Destillate durch das Pflaster vermieden werden kann.

Herrn Professor Dr. K. B. Lehmann danke ich vielmals für die gütige Unterstützung meiner Arbeiten.

Literatur.

1. Craemer, Beiträge zur Pathogenese und Therapie der Anilin- und Toluidinintoxikation.
   Inaug.-Dissert. Würzburg 1903.
2. Zieger's Arbeit ist noch nicht erschienen.
3. Kuhls, Quantitative Versuche über Giftaufnahme durch die Haut.
   Inaug.-Dissert. Würzburg 1905.

Lebenslauf.

Ich, Müller Ludwig, preussischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 12. November 1878 zu Wertheim a. M. als Sohn des 1892 verstorbenen Fürstl. Löwenstein'schen Hauptkassiers Joseph Müller zu Wertheim a. M. Nach Besuch der vier ersten Volksschulklassen kam ich an das Grossherzogl. Bad. Gymnasium zu Wertheim, woselbst ich im Jahre 1897 (Juli) das Reifezeugnis erwarb. Alsdann bezog ich die Technische Hochschule zu Karlsruhe als Studierender der Ingenieurwissenschaften, um im Jahre 1900 nach Würzburg zwecks Studiums der Medizin zu gehen. Hier unterzog ich mich im Sommer 1905 der ärztlichen Staatsprüfung und wurde am 14. Juli approbiert.

Vorstehende Arbeit habe ich unter Leitung des Herrn Professor Dr. K. B. Lehmann verfasst.